

Περιεχόμενα

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

1.1	Ιστορική αναδρομή	11
1.2	Κλάδοι της Τοξικολογίας	17
1.3	Καμπύλη δόσης - αποτελέσματος	20
1.3.1	Βαθμιδωτή σχέση δόσης - αποτελέσματος	20
1.3.2	Παράμετροι αξιολόγησης της τοξικότητας	21
1.3.3	Ποσοτικοποιημένη σχέση δόσης - αποτελέσματος	25
1.3.4	Καμπύλη αθροιστικής συχνότητας αποτελέσματος	28
1.4	Ταξινόμηση τοξικών ουσιών βάσει της τοξικής ισχύος	32
1.5	Όρμηση (Hormesis)	35

2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

2.1	Όριο ασφαλείας (Margin of safety)	37
2.2	Αντιστρεπτότητα τοξικού αποτελέσματος	43
2.3	Υπερευαισθησία και ανεκτικότητα	44
2.4	Φάσεις τοξικής δράσης	45
2.4.1	Φάση έκθεσης (Exposure phase)	45
2.4.2	Τοξικοκινητική φάση (Toxicokinetic phase)	47
2.4.3	Τοξικοδυναμική φάση (Toxicodynamic phase)	48
2.5	Αξιολόγηση και διαχείριση επικινδυνότητας	48
2.6	Αξιολόγηση και διαχείριση επικινδυνότητας τροφίμων	52

3 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

3.1	Εισαγωγή	57
3.2	Απορρόφηση	60

3.2.1	Εισαγωγή	60
3.2.2	Δομή και σύσταση βιολογικών μεμβρανών	60
3.2.3	Τύποι μεταφοράς διαμέσου των βιολογικών μεμβρανών	64
3.2.4	Απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα	71
3.2.5	Απορρόφηση από τη στοματική κοιλότητα	71
3.2.6	Απορρόφηση από τον στόμαχο	72
3.2.7	Απορρόφηση από το λεπτό έντερο	72
3.2.8	Απορρόφηση από το παχύ έντερο	73
3.2.9	Ο ρόλος της τροφής στην απορρόφηση των τοξικών ουσιών ..	73
3.2.10	Μικροβιακή χλωρίδα εντέρου	74
3.2.11	Απορρόφηση από το αναπνευστικό σύστημα	75
3.2.12	Διαδερμική απορρόφηση	76
3.2.13	Απορρόφηση από τους λεμφαδένες	77
3.2.14	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός	78
3.2.15	Πλακουντιακός φραγμός	79
4	ΚΑΤΑΝΟΜΗ, ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	
4.1	Εκδήλωση τοξικής δράσης σε απομακρυσμένες περιοχές από το σημείο έκθεσης	81
4.2	Κατανομή	84
4.3	Αποθήκευση	87
4.3.1	Αποθήκευση στα όργανα του σώματος	87
4.3.2	Αποθήκευση στον λιπώδη ιστό	88
4.3.3	Αποθήκευση στα οστά	88
4.4	Απέκκριση	89
4.4.1	Νεφροί	89
4.4.2	Επίδραση της ανάπτυξης στην νεφρικά απέκκριση	92
4.4.3	Απέκκριση ξενοβιοτικών ουσιών από το παχύ έντερο	93
5	ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ	
5.1	Εισαγωγή	97
5.2	Θέσεις βιομετατροπής	101

5.3	Αντιδράσεις βιομετατροπής	102
5.3.1	Αντιδράσεις βιομετατροπής φάσης I	103
5.3.1.1	Αντιδράσεις Οξείδωσης	106
5.3.1.2	Εποξείδωση	106
5.3.1.3	Αρωματική υδροξυλίωση	107
5.3.1.4	Αλειφατική υδροξυλίωση	109
5.3.1.5	Αλικυκλική υδροξυλίωση	110
5.3.1.6	Ετεροκυκλική υδροξυλίωση	110
5.3.1.7	N-, S-, O- απαλκυλίωση	112
5.3.1.8	N-οξείδωση	114
5.3.1.9	N-υδροξυλίωση	115
5.3.1.10	S-Οξείδωση	115
5.3.1.11	P-Οξείδωση	116
5.3.1.12	Αποθείωση	117
5.3.1.13	Απαμίνωση	118
5.3.1.14	Οξειδωτική αφαλογόνωση	118
5.3.1.15	Οξείδωση αμινών	119
5.3.1.16	Οξείδωση αλκοολών και αλδεϋδών	119
5.3.1.17	Οξείδωση πουρινών	120
5.3.1.18	Αρωματοποίηση αλικυκλικών ενώσεων	120
5.3.2	Αντιδράσεις αναγωγής	121
5.3.2.1	Αναγωγή νιτρο- και αζω- ομάδων	122
5.3.2.2	Αναγωγή δισουλφιδίων	125
5.3.2.3	Αναγωγή σουλφοξειδίων	125
5.3.2.4	Αναγωγή κετονών και αλδεϋδών	127
5.3.2.5	Αναγωγική αφαλογόνωση	127
5.3.3	Αντιδράσεις υδρόλυσης	128
5.3.4	Ενυδάτωση εποξειδίων	129
5.3.5	Αντιδράσεις βιομετατροπής φάσης II	129
5.3.5.1	Σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ (Γλυκουρονίωση)	132
5.3.5.2	Σύζευξη με θειικό οξύ (ή σουλφούρωση)	137
5.3.5.3	Σύζευξη με γλουταθειόνη	139
5.3.5.4	Σύζευξη με αμινοξέα	143
5.3.5.5	Μεθυλίωση	144
5.3.5.6	Ακετυλίωση	145

6 ΕΝΖΥΜΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ

6.1	Εισαγωγή	147
6.2	Ένζυμα φάσης I	148
6.2.1	Κυτόχρωμα P450	149
6.2.2	CYP3A4	155
6.2.3	CYP1B1	157
6.2.4	CYP2E1	159
6.2.5	Φλαβινο-μονοοξυγονάσες (FMO)	161
6.2.6	Υπεροξειδάσες	163
6.2.7	Υδρολάσες εποξειδίων (Epoxyde Hydrolase, EH)	165
6.2.8	Εστεράσες και Αμιδάσες	168
6.2.9	Αφυδρογονάσες αλκοολών και αλδεϋδών	170
6.2.10	Παραοξονάσες	170
6.2.11	Αμινοξειδάσες	171
6.3	Ένζυμα της φάσης II	172
6.3.1	Γλυκουρονυλοτρανσφεράσες	172
6.3.2	Θειοτρανσφεράσες ή σουλφονυλοτρανσφεράσες	173
6.3.3	Τρανσφεράσες γλουταθειόνης	175
6.3.4	Μεθυλοτρανσφεράσες	175
6.3.5	Ακετυλοτρανσφεράσες	176

7 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΞΕΝΟΒΙΟΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

7.1	Εισαγωγή	177
7.2	Μακροθρεπτικά συστατικά	178
7.2.1	Πρωτεΐνες	178
7.2.2	Λίπη	180
7.2.3	Υδατάνθρακες	181
7.3	Μικροθρεπτικά συστατικά	183
7.3.1	Βιταμίνες	184
7.3.2	Ιχνοστοιχεία	185

8 ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

8.1	Εισαγωγή	187
8.2	Ορισμοί – Βασικές αρχές καρκινογένεσης	188
8.2.1	Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα	188
8.2.2	Ταξινόμηση καρκινογόνων παραγόντων	189
8.2.3	Ογκογονίδια – Ογκοκατασταλτικά γονίδια – Απόπτωση	191
8.2.4	Παράγοντες που επηρεάζουν την καρκινογόνο δράση	192
8.3	Στάδια καρκινογένεσης	195
8.3.1	Έναρξη (initiation)	195
8.3.2	Προαγωγή (promotion)	197
8.3.3	Εξέλιξη (promotion)	198
8.3.4	Αγγειογένεση (angiogenesis)	200
8.4	Ταξινόμηση χημικών καρκινογόνων με βάση τον μηχανισμό δράσης τους	201
8.4.1	Γενοτοξικοί	201
8.4.2	Μη γενοτοξικοί	203
8.4.3	Μεταλλαξιγόνοι	205
8.5	Διεθνή συστήματα κατάταξης καρκινογόνων ουσιών	207
8.6	Επιδημιολογία καρκίνου	208
8.7	Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου	211